

# 阿戈美拉汀治疗抑郁症急性期疗效的系统评价

宋林<sup>1\*</sup>, 刘耀<sup>2</sup>, 王凌<sup>3</sup>, 蒋学华<sup>3</sup>, 谷容<sup>1</sup>, 贾运涛<sup>1#</sup>(1.重庆医科大学附属儿童医院药剂科/儿童发育疾病研究教育部重点实验室, 重庆 400014; 2.第三军医大学西南医院药剂科, 重庆 400038; 3.四川大学华西药学院临床药学研究中心, 成都 610041)

中图分类号 R971 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)27-3819-04  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.27.27

**摘要** 目的:系统评价阿戈美拉汀治疗抑郁症急性期的疗效,以为临床治疗提供循证参考。方法:计算机检索 Cochrane 图书馆、Medline、EMBASE、中国期刊全文数据库、中文科技期刊数据库、中国生物医学数据库、万方数据库以及世界卫生组织(WHO)临床试验注册平台和美国临床试验注册平台,收集阿戈美拉汀对比安慰剂治疗抑郁症急性期的随机对照试验(RCT),对符合纳入标准的临床研究进行质量评价和资料提取后,采用 Rev Man 5.2 统计软件进行 Meta 分析。结果:共纳入 7 项 RCT,合计 2 378 例患者。Meta 分析结果显示,阿戈美拉汀组患者有效率[RR=1.43, 95% CI(1.29, 1.59),  $P<0.001$ ]、缓解率[RR=1.27, 95% CI(1.03, 1.57),  $P=0.02$ ]均显著高于安慰剂组,抑郁量表终点评分值显著低于安慰剂组[MD=-2.92, 95% CI(-3.65, -2.20),  $P<0.001$ ],两组比较差异均有统计学意义。结论:阿戈美拉汀治疗抑郁症急性期的疗效显著。但受纳入研究方法学质量和样本量限制,该结论有待更多设计严格、长期随访的大样本 RCT 加以验证。

**关键词** 阿戈美拉汀; 抑郁症; Meta 分析; 随机对照试验; 系统评价; 疗效

## Systematic Review of the Efficacy of Agomelatine in the Treatment of Depression in Acute Phase

SONG Lin<sup>1</sup>, LIU Yao<sup>2</sup>, WANG Ling<sup>3</sup>, JIANG Xue-hua<sup>3</sup>, GU Rong<sup>1</sup>, JIA Yun-tao<sup>1</sup>(1.Dept. of Pharmacy, Children's Hospital Affiliated to Chongqing Medical University/Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, Chongqing 400014, China; 2.Dept. of Pharmacy, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400038, China; 3.Center of Clinical Pharmacy, West China School of Pharmacy, Sichuan University, Chengdu 610041, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To systematically review the efficacy of agomelatine in the treatment of depression in acute phase, and provide evidence-based reference for the clinical treatment. METHODS: Retrieved from Cochrane Library, Medline, EMBASE, CJFD, VIP, CBM, Wanfang Database, WHO Clinical Trials Registry Platform and American Clinical Trials Registry Platform, the randomized controlled trials (RCT) about agomelatine versus placebo in the depression patients in acute phase. After quality evaluation and data extraction, Meta-analysis was conducted by using Rev Man 5.2 statistics software. RESULTS: A total of 7 RCT were included, involving 2 378 patients. Results of Meta-analysis showed the effective rate in agomelatine group was obviously better than placebo group [RR=1.43, 95% CI(1.29, 1.59),  $P<0.001$ ], remission rate was obviously better than placebo group [RR=1.27, 95% CI(1.03, 1.57),  $P=0.02$ ], and the endpoint score of depression scales was obviously lower than placebo group [MD=-2.92, 95% CI(-3.65, -2.20),  $P<0.001$ ], there was statistically significance. CONCLUSIONS: Agomelatine is effective in the treatment of depression patients in acute phase. However, due to the limit of methodological quality and sample size, it remains to be further verified with more rigorously designed and long-term follow-up of large-scale RCT.

**KEYWORDS** Agomelatine; Depression; Meta-analysis; Randomized controlled trial; Systematic review; Efficacy

抑郁症(Depression)是一种常见的心境障碍,在我国发病率约为3%~5%,目前患者已超过2 600万<sup>[1]</sup>。抑郁症急性期的疗程一般为6~8周,治疗以控制症状为主,同时尽量达到临床痊愈标准。《抑郁障碍防治指南》<sup>[2]</sup>中指出,抑郁急性期推荐使用新型抗抑郁药,如选择性5-羟色胺再摄取抑制剂等,但患者在使用过程中可能会引起性功能障碍和睡眠障碍等,且普遍存在撤药反应<sup>[3]</sup>。此外,在临床治疗中,只有约30%~40%的患者症状能够缓解,大多数患者由于疗效不明显或不

能耐受而停止治疗<sup>[4]</sup>。阿戈美拉汀作用机制<sup>[5]</sup>与目前临床上常用的其他抗抑郁药不同,且研究显示该药不存在撤药反应<sup>[6-7]</sup>。目前,虽有多项研究评价了阿戈美拉汀治疗抑郁症急性期的疗效,但研究样本量较小、质量不高、所得结论参考价值有限。因此,本研究采用 Meta 分析的方法,系统评价了阿戈美拉汀治疗抑郁症急性期的疗效,以为其临床应用以及我国抑郁症急性期的治疗提供循证医学依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 国内外公开发表的随机对照试验(RCT)。语种限定为中文和英文。

1.1.2 研究对象 纳入标准:年龄>18岁,性别不限,根据国

\* 药师, 博士。研究方向:临床药学、药动学。E-mail: songlin0409@sina.com

# 通信作者:副主任药师。研究方向:临床药学、药动学。电话:023-63625666。E-mail:jiayuntaomail@tom.com

家食品药品监督管理局(CFDA)发布的《治疗抑郁症药物临床试验技术指导原则(征求意见稿)》(2013年),本研究中抑郁症诊断标准符合国际公认的抑郁症诊断及分类系统,包括DSM-IV、DSM-IV-TR、CCMD-3、DSM-III、DSM-III-R标准。排除标准:①精神分裂症、妄想症等其他精神障碍;②患有其他严重疾病;③入组前3个月内接受过系统性心理治疗(包括认知行为治疗、动力性心理治疗等);④有自杀倾向;⑤慢性抑郁症患者(即2年内至少有一次抑郁发作)。

1.1.3 干预措施 阿戈美拉汀组患者给予阿戈美拉汀,给药剂量为25~50 mg,口服,qd;安慰剂组患者给予安慰剂治疗。排除阿戈美拉汀合并用药的试验。

1.1.4 结局指标 ①有效率(Response rate):汉密尔顿抑郁量表(HAMD)、蒙哥马利抑郁评定量表(MADRS)或其他任何抑郁量表分值减少至少50%的患者例数与总例数的比值;②缓解率(Remission rate):治疗后,HAMD<7分的例数,HAMD<8分的例数,或者MADRS<12分的患者例数与总例数的比值;③试验终止时抑郁量表评分值,同时有多种抑郁量表评分结果时优先选择HAMD。

1.1.5 排除标准 ①动物实验等非临床研究;②病例对照研究或队列研究等观察性研究;③综述;④个案报道;⑤病例系列报道;⑥非随机的干预性对照试验。

## 1.2 检索策略

计算机检索Cochrane图书馆、Medline、EMBASE、中国期刊全文数据库、中文科技期刊数据库、中国生物医学数据库、万方数据库、世界卫生组织(WHO)临床试验注册平台(<http://apps.who.int/trialsearch/>)、美国临床试验注册平台(<http://clinicaltrials.gov/>),检索时限均为各数据库建库起至2014年2月。英文检索词包括:“Random”“Blind”“Placebo”“Control”“Clinical study”“Crossover trial”“Randomized controlled trial”“Depression”“Depressive disorder”“Mood disorder”“Dysthymic disorder”“Affective disorder”“S20098”“Agomelatine”“AGO 178”“Valdoxan”“Thymanax”等;中文检索词包括:“抑郁”“忧郁症”“阿戈美拉汀”“维度新”等。

## 1.3 资料提取和质量评价

由两位研究者独立进行文献筛选、资料提取和方法学质量评价,若有分歧则通过讨论、请教专家或参考第三位研究者的建议决定是否纳入。如有必要,联系作者取得更多的研究信息后再进行判断。方法学质量评价的内容和方法参考Cochrane系统评价员手册5.1.0,评价内容包括:1)随机序列的产生方法;2)分配隐藏;3)盲法;4)结果数据完整性;5)选择性报道研究结果;6)其他可能存在的偏倚。

## 1.4 统计学方法

采用Rev Man 5.2统计软件进行分析,各研究间采用 $\chi^2$ 检验判断有无统计学异质性。当 $P<0.05$ , $I^2\leq 50\%$ 时表示统计学异质性可以接受,则采用固定效应模型进行分析;当 $P<0.05$ , $50\%<I^2<75\%$ 时表示存在实质性的异质性,此时应尽可能找出异质性的来源进行亚组分析,如果无法找到异质性来源时,则采用随机效应模型进行分析;当 $P<0.05$ , $I^2\geq 75\%$ 时不进行合并分析。二分类变量事件发生率 $\geq 20\%$ 时采用风险比(RR)进行合并分析,发生率 $<20\%$ 时采用比值比(OR)进行合并分析;连续性变量各研究效应量的测量方法一致时采用均数差(MD)进行合并分析,不一致时采用标准均数差

(SMD)进行合并分析。

## 1.5 证据质量评价

本研究采用GRAD Epro 3.6软件进行证据质量评价,评价标准参考GRADE handbook 3.2版,评价内容包括研究的局限性、结果不一致、间接证据、精确度不够和发表偏倚。评价结果分为高质量、中等质量、低质量和极低质量,高质量的研究证据代表新的研究对目前的研究结果产生影响的可能性极低;中等质量的研究证据代表新的研究可能会对目前的研究结果产生重要影响;低质量的研究证据代表新的研究极有可能会对目前的研究结果产生重要影响并且改变目前的结果;极低质量的研究证据代表目前的研究结果极不可靠。

## 2 结果

### 2.1 纳入研究基本信息

按照相应检索式进行检索,初检出有关文献542篇,其中Cochrane图书馆131篇,Medline 70篇,EMBASE 261篇,中国期刊全文数据库6篇,中文科技期刊数据库15篇,中国生物医学文献数据库7篇,万方数据库1篇,WHO以及美国临床试验注册平台共51篇。首先,通过阅读文献题目排除不是临床研究的文献,然后通过阅读摘要和全文进一步排除不符合纳入标准的文献,最终纳入7项RCT<sup>[8-14]</sup>,共计2 378例患者。纳入研究基本信息详见表1。所有研究采用的抑郁量表均为HAMD,所有研究均遵循意向治疗(Intention-to-treat,ITT)原则对全分析集(Full analysis set,FAS)进行数据分析。

### 2.2 方法学质量评价结果

有6项研究没有具体说明随机序列产生的方法<sup>[8-12,14]</sup>,有4项研究采用了中心随机的方法来进行隐藏分组<sup>[9-10,13-14]</sup>,5项研究对受试者和研究人员均采用了双盲<sup>[9-10,12-14]</sup>。在数据结果的完整性和选择性报道结果方面,多数研究均不清楚是否存在相关的偏倚。方法学质量评价结果详见表2。此外,由于有较多的研究均有医药企业资助,或者研究人员即为某些医药企业的职员,可能存在较高的其他偏倚风险。

### 2.3 Meta分析结果

2.3.1 有效率 7项研究均比较了两组患者的有效率<sup>[8-14]</sup>,各研究间无统计学异质性( $P=0.16$ , $I^2=36\%$ ),采用固定效应模型分析,详见图1。Meta分析结果显示,阿戈美拉汀组患者有效率显著高于安慰剂组,差异有统计学意义[RR=1.43,95%CI(1.29,1.59), $P<0.001$ ]。

2.3.2 缓解率 5项研究比较了两组患者的缓解率<sup>[8-9,11-13]</sup>,各研究间无统计学异质性( $P=0.86$ , $I^2=0$ ),采用固定效应模型分析,详见图2。Meta分析结果显示,阿戈美拉汀组患者缓解率显著高于安慰剂组,差异有统计学意义[RR=1.27,95%CI(1.03,1.57), $P=0.02$ ]。

2.3.3 抑郁量表终点评分值 6项研究比较了两组患者的抑郁量表终点评分值<sup>[8-11,13-14]</sup>,各研究间无统计学异质性( $P=0.16$ , $I^2=37\%$ ),采用固定效应模型分析,详见图3。Meta分析结果显示,阿戈美拉汀组患者治疗后抑郁量表终点评分值显著低于安慰剂组,差异有统计学意义[MD=-2.92,95%CI(-3.65,-2.20), $P<0.001$ ]。

### 2.4 敏感性分析

敏感性分析结果详见表3。由表3可知,本研究对于有效率和抑郁量表终点值的Meta分析结果较可靠,而对于缓解率的Meta分析结果应谨慎对待。

表1 纳入研究基本信息

Tab 1 Basic information of included studies

第一作者及发表年份	组别	例数	年龄,岁	HAMD基线评分	实施地点	随访时间,周	干预措施	结局指标
Lão H (2002) <sup>[8]</sup>	阿戈美拉汀组	137	18~65	27.4±2.7	比利时、法国、英国	8	阿戈美拉汀 25 mg/d	①②③
	安慰剂组	139		27.4±3.1			安慰剂	
Kennedy SH(2006) <sup>[9]</sup>	阿戈美拉汀组	107	18~65	26.5±2.8	芬兰、加拿大、南非	6	阿戈美拉汀 25~50 mg/d <sup>*</sup>	①②③
	安慰剂组	105		26.7±3.0			安慰剂	
Olie JP(2007) <sup>[10]</sup>	阿戈美拉汀组	118	18~65	27.4±2.7	法国、芬兰	6	阿戈美拉汀 25~50 mg/d <sup>*</sup>	①③
	安慰剂组	120		27.2±2.7			安慰剂	
Stahl SM(2010) <sup>[11]</sup>	阿戈美拉汀组	168	18~70	26.8±3.28	美国	8	阿戈美拉汀 25 mg/d	①②③
	阿戈美拉汀组	169		26.8±3.35			阿戈美拉汀 50 mg/d	
	安慰剂组	166		26.4±2.92			安慰剂	
Zajacka J(2010) <sup>[12]</sup>	阿戈美拉汀组	170	18~70	26.7±3.07	美国	8	阿戈美拉汀 25 mg/d	①②③
	阿戈美拉汀组	168		27.1±3.63			阿戈美拉汀 50 mg/d	
	安慰剂组	173		27.1±3.71			安慰剂	
Heun R(2013) <sup>[13]</sup>	阿戈美拉汀组	151	>65	26.8±2.8	阿根廷、墨西哥、芬兰、葡萄牙、罗马利亚	8	阿戈美拉汀 25~50 mg/d <sup>*</sup>	①②③
	安慰剂组	71		26.7±3.2			安慰剂	
Kennedy SH(2014) <sup>[14]</sup>	阿戈美拉汀组	138	18~64	26.7±2.9	阿根廷、保加利亚、芬兰、俄罗斯、斯洛伐克、乌克兰	6	阿戈美拉汀 25 mg/d	①③
	阿戈美拉汀组	137		26.7±2.9			阿戈美拉汀 25~50 mg/d <sup>*</sup>	
	安慰剂组	141		26.6±2.6			安慰剂	

\*表示试验期间由于疗效不明显进行了给药剂量的调整

\* means the dose was adjusted in the test due to the unobvious effect

表2 纳入研究方法学质量评价结果

Tab 2 Methodological quality of included studies

第一作者及发表年份	评价内容					
	随机方法	分配隐藏	盲法	数据完整性	选择报道	存在偏倚
Lão H(2002) <sup>[8]</sup>	不清楚	不清楚	双盲平行	高偏倚	不清楚	不清楚
Kennedy SH(2006) <sup>[9]</sup>	不清楚	低偏倚	双盲	低偏倚	不清楚	不清楚
Olie JP(2007) <sup>[10]</sup>	不清楚	低偏倚	双盲	不清楚	不清楚	高偏倚
Stahl SM(2010) <sup>[11]</sup>	不清楚	不清楚	双盲平行	高偏倚	低偏倚	高偏倚
Zajacka J(2010) <sup>[12]</sup>	不清楚	不清楚	双盲	高偏倚	不清楚	高偏倚
Heun R(2013) <sup>[13]</sup>	高偏倚	低偏倚	双盲	不清楚	不清楚	高偏倚
Kennedy SH(2014) <sup>[14]</sup>	不清楚	低偏倚	双盲	低偏倚	不清楚	高偏倚

究结果产生重大的影响,甚至改变现有的研究结果。

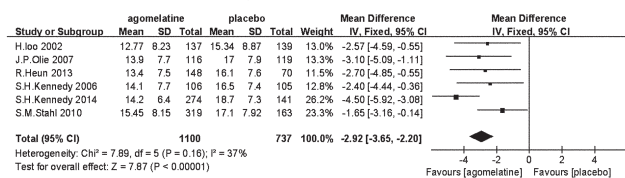


图3 两组患者抑郁量表终点评分值的Meta分析森林图

Fig 3 Forest plot of Meta-analysis of the endpoint score of depression scales in 2 groups

## 2.6 安全性

7项研究报道了不良反应发生情况<sup>[8-14]</sup>。经分析,阿戈美拉汀组患者不良反应发生率与安慰剂组比较,差异无统计学意义( $P=0.31$ )。

## 3 讨论

阿戈美拉汀作为褪黑素受体激动药和5-羟色胺受体的拮抗药,可对受到破坏的生物周期节律和睡眠觉醒周期进行调节,从而起到抗抑郁与抗焦虑的作用。该药不直接影响中枢神经元对5-羟色胺、去甲肾上腺素和多巴胺的摄取,也不与肾上腺素能、胆碱能以及多巴胺受体结合<sup>[15]</sup>,因此与现有的抗抑郁药相比可能具有更好的安全性;此外,该药还有增加海马体神经再生的作用,可通过影响谷氨酸的释放和糖皮质激素受体基因的表达等发挥神经保护作用<sup>[16]</sup>,且无患者撤药反应症状,这些优势使得阿戈美拉汀的临床应用得到了广泛的关注。由于目前阿戈美拉汀在国内还没有得到广泛应用,尚缺乏高质量的研究证据与进一步的安全性评价,本研究可为其在国内临床应用提供更多参考。

本系统评价共纳入7项研究,合计2378例患者。Meta分析结果显示,治疗后,阿戈美拉汀组患者有效率、缓解率以及抑郁量表终点评分值均显著优于安慰剂组。本研究的局限性包括:(1)RCT数量有限;(2)已有的RCT均存在不同程度的偏倚风险;(3)大部分的研究有医药企业资助。虽然本研究证明

图1 两组患者有效率的Meta分析森林图

Fig 1 Forest plot of Meta-analysis of effective rate in 2 groups

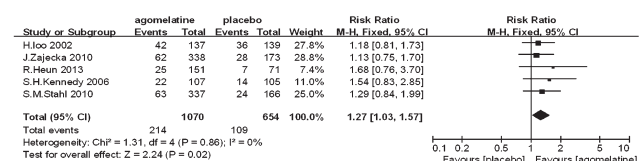


图2 两组患者缓解率的Meta分析森林图

Fig 2 Forest plot of Meta-analysis of remission rate in 2 groups

## 2.5 证据质量评价

采用GRAD Epro 3.6进行了证据质量的评价,结果详见表4。从证据质量评价的结果看,由于3项研究分配隐藏方法不清楚,失访人数超过20%,且大部分研究是有医药企业赞助<sup>[8,11-12]</sup>,导致所有指标的Meta分析结果质量均为低质量。说明更多的研究结果或者未发表的研究结果可能会对现有的研

表3 敏感性分析结果

Tab 3 Results of sensitivity analysis

结局指标	随机效应模型			排除大权重RCT			排除小权重RCT		
	RR	95%CI	P	RR	95%CI	P	RR	95%CI	P
有效率	1.43	1.25,1.62	<0.001	1.45	1.24,1.70	<0.001	1.43	1.23,1.66	<0.001
缓解率	1.26	1.02,1.56	0.03	1.30	1.01,1.67	0.04	1.24	0.99,1.54	0.06
抑郁量表终点评分值	-2.88	-3.81,-1.95	<0.001	-2.37	-3.21,-1.52	<0.001	-2.89	-4.00,-1.79	<0.001

表4 证据质量评价结果

Tab 4 Results of the quality evaluation of evidence

结局指标	纳入研究个数	患者例数	RR或MD(95%CI)	GRADE结果
有效率	7 <sup>[8-14]</sup>	2 378	1.43(1.29,1.59)	低质量
缓解率	5 <sup>[8-9,11-13]</sup>	1 724	1.27(1.03,1.57)	低质量
抑郁量表终点评分值	6 <sup>[8-11,13-14]</sup>	1 837	-2.92(-3.65,-2.20)	低质量

了阿戈美拉汀和安慰剂比较的“绝对”有效性,但是证据质量评价显示,目前的研究证据质量均偏低,提示新的研究结果或者未发表的研究结果可能会对现有的研究结果产生重大的影响,甚至改变现有的研究结果。

综上所述,阿戈美拉汀治疗抑郁症急性期的疗效显著。受纳入研究方法学质量和样本量限制,该结论有待更多设计严格、长期随访的大样本RCT加以验证。

## 参考文献

- [1] 和昱辰,张波.抑郁症临床研究进展[J].国际检验医学杂志,2013,34(7):832.
- [2] 江开达.抑郁障碍防治指南[M].北京:北京大学医学出版社,2007:1-150.
- [3] Clayton AH, Montejo AL. Major depressive disorder, antidepressants, and sexual dysfunction[J]. *J Clin Psychiatry*, 2006, 67(suppl 6):33.
- [4] Howland RH. Critical appraisal and update on the clinical utility of agomelatine, a melatonergic agonist, for the treatment of major depressive disease in adults[J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2009, 5(16):563.
- [5] Landolt HP, Wehrle R. Antagonism of serotonergic 5-HT<sub>2</sub>A/2C receptors: mutual improvement of sleep, cognition and mood?[J]. *Eur J Neurosci*, 2009, 29(9):1 795.
- [6] Montgomery SA, Kennedy SH, Burrows GD, et al. Absence of discontinuation symptoms with agomelatine and occurrence of discontinuation symptoms with paroxetine: a randomized, double-blind, placebo-controlled discontinuation study[J]. *Int Clin Psychopharmacol*, 2004, 19(5):271.
- [7] Goodwin G, Emsley R, Rembry S, et al. Agomelatine prevents relapse in patients with depression without evidence of a discontinuation syndrome: a 24-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *J Clin Psychiatry*, 2009, 70(8):1 128.
- [8] Lôo H, Hale A, D'haenen H. Determination of the dose

of agomelatine, a melatonergic agonist and selective 5-HT<sub>2</sub>C antagonist, in the treatment of depression: a placebo-controlled dose range study[J]. *Int Clin Psychopharmacol*, 2002, 17(5):239.

- [9] Kennedy SH, Emsley R. Placebo-controlled trial of agomelatine in the treatment of depression[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2006, 16(2):93.
- [10] Olié JP, Kasper S. Efficacy of agomelatine, a MT<sub>1</sub>/MT<sub>2</sub> receptor agonist with 5-HT<sub>2</sub>C antagonistic properties, in depression[J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2007, 10(5):661.
- [11] Stahl SM, Fava M, Trivedi MH, et al. Agomelatine in the treatment of depression: an 8-week, multicenter, randomized, placebo-controlled trial[J]. *J Clin Psychiatry*, 2010, 71(5):616.
- [12] Zajecka J, Schatzberg A, Stahl S, et al. Efficacy and safety of agomelatine in the treatment of depression: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *J Clin Psychopharmacol*, 2010, 30(2):135.
- [13] Heun R, Ahokas A, Boyer P, et al. The efficacy of agomelatine in elderly patients with recurrent depression: a placebo-controlled study[J]. *J Clin Psychiatry*, 2013, 74(6):587.
- [14] Kennedy SH, Avedisova A, Gimenez-Montesinos N, et al. A placebo-controlled study of three agomelatine dose regimens (10 mg, 25 mg, 25-50 mg) in patients with depression[J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2014, 24(4):553.
- [15] Millan MJ, Gobert A, Lejeune F, et al. The novel melatonin agonist agomelatine (S20098) is an antagonist at 5-hydroxytryptamine 5-HT<sub>2</sub>C receptors, blockade of which enhances the activity of frontocortical dopaminergic and adrenergic pathways[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2003, 306(3):954.
- [16] Banasr M, Soumier A, Hery M, et al. Agomelatine, a new antidepressant, induces regional changes in hippocampal neurogenesis[J]. *Biol Psychiatry*, 2006, 59(11):1 087.

(收稿日期:2014-09-24 修回日期:2015-07-16)

(编辑:刘明伟)